

KOREAN PATENT ABSTRACT (KR)

PUBLICATION

(51) IPC Code: A61K 31/16, A61K 37/02

(11) Publication No.: P1993-000113

(43) Publication Date: 15 January 1993

(21) Application No.: 10-1992-011198

(22) Application Date: 26 June 1992

(71) Applicant:

Sandoz Ltd

35 Lichtstrasse, CH-4002 Basle, Switzerland

(72) Inventor:

HAUER BIRGIT; MEINZER ARMIN; POSANSKI ULRICH;

VONDERSCHER JACKY

(54) Title of the Invention:

Parmaceutical Compositions Comprising a Cyclosporin

Abstract:

Parmaceutical compositions comprising a cyclosporin in a novel galenic formulations for oral administration. The compositions typically comprise a cyclosporin, 1,2-propylene glycol, a mixed mono-, di- and tri-glyceride and a hydrophilic surfactant. Further a refined glycerol-transesterified corn oil is provided representing a mixed mono-, di- and tri-glyceride suitable for the novel formulation. Dosage forms include in particular oral dosage forms.

(19) 대한민국특허청(KR) (12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.
A61K 31/16
A61K 37/02

(11) 등록번호
(24) 등록일자
특0131064
1997년11월26일

(21) 출원번호	특1992-011198	(65) 공개번호	특1993-000113
(22) 출원일자	1992년06월26일	(43) 공개일자	1993년01월15일
(30) 우선권주장	9113872.7 1991년06월27일 영국(GB)		
(73) 특허권자	산도즈 리미티드, 예안 크레이머, 한스 루돌프 하우스 스위스 스위스연방 체하-4002 바슬 리히트스트라세 35		
(72) 발명자	버지트 하우어 독일 독일연방공화국 라르 데-7630 람스트라세 3 아르민 마인저 독일 독일연방공화국 프레이버그-문징겐 데-7800 클라인 루스 2 울리히 포잔스키 독일 독일연방공화국 프레이버그 데-7800 인 덴 키르첸마텐 2 잭키 봉데르세 프랑스 프랑스공화국 라이디세임 에프-68400 퀴 데 브뤼바쉬 29		
(74) 대리인	나영환 도두형		
(77) 심사청구	심사관: 신동인 (책자공보 제5300호)		
(54) 출원명	사이클로스포린 함유 약학 조성물		

요약

본 발명은 신규의 경구 투여용 생약 제제, 구체적으로 사이클로스포린을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 사이클로스포린, 1, 2-프로필렌 글리콜, 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드의 혼합물 및 친수성 계면 활성제를 포함한다. 또한 본 발명은 신규 제제에 적합한 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드의 혼합물로서 정제된 글리세롤-트랜스에스테르화 옥수수 오일을 제공한다. 본 발명에 의한 조성물의 투여 제형에는 구체적으로 경구 투여 제형이 포함된다.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

사이클로스포린 함유 약학 조성물

[도면의 간단한 설명]

제1도는 본 발명에 의한 조성물의 세가지 성분에 대한 상대적인 분율을 도식화한 것이다.

제2도는 개의 혈액 시클로스포린에 대한 메디안 농도치를 도식화한 것이다.

제3도는 본 발명의 조성물 X(세모로 표시)와 조성물 8(가만 점으로 표시)의 평균 AUC_(0-48h)의 값을 비교한 그래프이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규의 생약 제제에 관한 것이다. 구체적으로 본 발명은 사이클로스포린(cyclosporin)류의 사이클계 폴리-N-메틸화 운데카펩티드 중에서 선택된 하나 이상의 성분을 활성 성분으로 하는 신규의 생약 제제에 관한 것이다. 사이클로스포린류는, 예를 들면 영국 특허 공개 제2 222 770A호 및 2 228 198A호에 개시된 바 있으며, 이의 등가물도 널리 공지되어 있다.

상기 영국 특허 공보에 기재된 바와 같이, 사이클로스포린은 통상적인 투여 및 특히 생약 제제의 투여에 대한 고도의 난점을 나타내는데, 구체적으로 약물의 생체이용률 및 환자의 투여 반응에 있어서의 가변성에 관한 문제점을 포함한다.

전술한 문제점 및 관련된 어려움을 충족시키기 위한 것으로, 영국 특허 공개 제2 222 770A호는 유성 성분인 사이클로스포르린을 함유하며, 특히 마이크로 에멀전 또는 마이크로에멀전 예비농축액(preconcentrate)의 형태를 취하는 생약 제제를 개시하고 있다. 이러한 조성물은 통상적으로 (1) 친수성 상, (2) 친유성 상 및 (3) 계면활성제를 포함한다. 구체적으로 인용한 친수성 상 성분은 1,2-프로필렌 글리콜 및 상표명 Transcutol과 Glycofurol로 시판되는 공지된 제품이다. 바람직한 친유성 상 성분은 중급 지방산 트리글리세라이드, 예를 들면 상표명 Miglyol, Captex, Myrtil, Captex, Capmul, Neobee 및 Mazol로 시판되는 공지된 제품이며, 그중에서도 Miglyol 812가 가장 바람직하다. 적합한 계면활성제로는, 구체적으로, 천연의 또는 수소첨가된 식물성 오일과 에틸렌 글리콜의 반응 생성물을 들 수 있는데, 예를 들면, 상표명 Cremophor 및 Nikkol로 시판되는 공지된 제품이며, Cremophor RH40 및 Nikkol HCO-40제품이 가장 바람직한 것으로 기재되어 있다.

영국 특허 공개 제2 228 198A호는 사이클로스포르린 투여에 대한 어려움을 극복하기 위한 또 다른 방법을 제안하고 있다. 구체적으로 유성 제제를 개시하고 있으며, 여기에서 유성 성분은 트리글리세라이드와 (i) 글리세롤 부분 에스테르 또는 (ii) 1,2-프로필렌 글리콜 완전 또는 부분 에스테르 또는 (iii) 소르비톨 완전 또는 부분 에스테르의 혼합물을 포함한다. 상표명 Maisine으로 시판되는 공지된 제품이 적합한 트리글리세라이드 및 부분 글리세라이드 성분인 것으로 제안되어 있다. 상기 조성물은 또한 계면활성제 성분, 예를 들면 Cremophor RH40을 추가로 포함하지만, 에탄올과 같은 친수성 성분을 포함하지 않는 것이 바람직하다. 상기 특허 공보에 예시된 조성물은 이러한 성분을 포함하지 않는다.

본 발명에 의해 의외로 안정하며, 특히 주목할 만한 생체이용률 특성을 갖고 피검체간 및 피검체내의 생체이용률 변수에 있어서 가변성이 적은 사이클로스포르린 생약 제제를 제조할 수 있음이 밝혀졌다. 이러한 조성물은 신규의 조성물이며, 본 발명은 포괄적으로 이와 같은 조성물을 제공한다.

본 발명은 하기 (1) 내지 (3)의 성분을 포함하는 담체 매체중에 활성 성분인 사이클로스포르린을 포함하는 약학 조성물을 제공한다:

- (1) 1,2-프로필렌 글리콜 ;
- (2) 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 트리글리세라이드의 혼합물 ; 및
- (3) 친수성 계면활성제.

본 명세서 및 첨부된 청구항에 사용한 약학 조성물이라는 용어는 각각의 성분 또는 구성 요소 자체가 약학적으로 허용가능한 조성물, 예를 들면 경구투여에 대해 허용되고 적합한 조성물 또는 내복약으로 허용 가능한 조성물로 정의된다.

본 발명에 사용할 수 있는 사이클로스포르린은 약학적 유용성, 예를 들면 면역억제제, 구충제 및 다중-약물내성의 반전 작용제로서의 유용성이 있는, 당분야에 공지된 임의의 사이클로스포르린이며, 구체적으로 사이클로스포르린 A(사이클로스포르린(Ciclosporin))으로 공지되어 있으며, 본문중에 사이클로스포르린으로 언급함), 사이클로스포르린 G, [O-(2-히드록시에틸)-(D)Ser]⁸-사이클로스포르린 및 [3'-데스히드록시-3'-케토-MeBmt]¹-[Val]²-사이클로스포르린이다.

본 발명의 조성물에서 성분(2)는 C₁₂₋₂₀ 지방산 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드의 혼합물, 특히 C₁₆₋₁₈ 지방산 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드의 혼합물을 포함하는 것이 바람직하다. 상기 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드의 혼합물중 지방산 성분은 포화된 지방산 잔기 및 불포화된 지방산 잔기를 모두 포함할 수 있다. 그러나 상기 지방산 성분은 불포화 지방산 잔기, 구체적으로 C₁₈ 불포화 지방산 잔기, 예를 들면 리놀렌산, 리놀레산 및 올레산 잔기를 포함하는 것이 바람직하다. 성분(2)가 60중량% 이상, 바람직하게는 75중량% 이상, 더욱 바람직하게는 85중량% 이상의 C₁₈ 불포화 지방산, 예를 들면 리놀렌산, 리놀레산 및 올레산의 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드를 포함하는 것이 적합하다. 또한 성분(2)는 20중량% 이하, 예를 들면 약 15중량% 또는 10중량% 또는 그 이하의 포화 지방산, 예를 들면 팔미트산 및 스테아르산의 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드를 포함하는 것이 적합하다.

본 발명의 조성물에서, 성분(2)는 모노글리세라이드 및 디글리세라이드를 주성분으로, 예를 들면 성분(2)의 총 중량에 대해 50% 이상으로 포함하는 것이 바람직하며, 70중량% 이상, 예를 들면 75중량%, 80중량%, 85중량% 또는 그 이상의 모노글리세라이드 및 디글리세라이드를 포함하는 것이 더욱 바람직하다.

본 발명의 조성물에서, 성분(2)는 그것의 총 중량에 대해 약 25중량% 내지 약 50중량%, 바람직하게는 약 30중량% 내지 약 40중량%, 예를 들면 35 내지 40중량%의 모노글리세라이드를 포함하는 것이 적합하다.

본 발명의 조성물에서, 성분(2)는 그것의 총 중량에 대해 약 30 내지 약 60중량%, 바람직하게는 약 40 내지 약 55중량%, 예를 들면 약 48 내지 50중량%의 디글리세라이드를 포함하는 것이 적합하다.

본 발명의 조성물에서, 성분(2)는 5중량% 이상, 예를 들면 약 7.5 내지 약 15중량%, 예를 들면 9 내지 12중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것이 적합하다.

본 발명의 조성물에서, 성분(2)는 모노글리세라이드, 디글리세라이드 또는 트리글리세라이드를 각각 적합한 상대적인 비율로 혼합하여 제조할 수 있다. 그러나 상기 성분(2)는 식물성 오일, 예를 들면 아몬드 오일, 땅콩 오일, 올리브 오일, 복숭아 오일, 팜유 또는, 바람직하게는 옥수수 오일, 해바라기 오일 또는 잇꽃 오일 및 가장 바람직하게는 옥수수 오일과, 글리세롤의 트랜스-에스테르화 생성물을 포함하는 것이 용이하다.

상기 트랜스에스테르화 생성물은 통상적으로 선택된 식물성 오일을 글리세롤과 함께, 예를 들면 스테인레스 스틸 반응기에서 불활성 대기중의 적합한 촉매 존재하에, 고온에서 계속 교반시키면서 가열함으로써 트랜스-에스테르화 또는 글리세롤 첨가 분해 반응을 수행하여 제조한다. 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드 성분 이외에, 상기 트랜스에스테르화 생성물은 통상적으로 소량의 유리된 글리세롤을 포함한다. 본 발명의 조성물에 유용한 성분(2)에 존재하는 유리된 글리세롤의 함량은(유리된 글리세롤+모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드)의 총 중량에 대해, 바람직하게는 10중량% 이하, 더욱 바람직하게는 5중량% 이하, 가장 바람직하게는 약 1 또는 2중량% 이다.

연질 젤라틴 캡슐을 만들고자 하는 경우, 글리세롤중 일부를, 예를 들면 종류에 의해 먼저 제거하는 것이 바람직하다(글리세롤이 거의 없는 배치(batch)를 생성시키기 위해).

따라서 본 발명의 조성물에 유용한 성분(2)는 하기의 성분들을 성분(2)의 총 중량에 대해 제시된 중량으로 포함하는 것이 바람직하다 :

모노-글리세라이드 : 25 또는 30 내지 50%, 구체적으로 30 내지 40 중량%.

디-글리세라이드 : 30 또는 40 내지 60%, 구체적으로 40 내지 55%, 예를 들면 45 내지 55%.

모노글리세라이드+디글리세라이드 : 75%, 구체적으로 80%, 예를 들면 약 85%.

트리글리세라이드 : 5% 이상.

유리된 글리세롤 : 5%, 바람직하게는 2% 또는 1%.

구체적으로 본 발명의 조성물에 유용한 성분(2)로는 옥수수 오일과 글리세롤의 트랜스-에스테르화 생성물, 예를 들면 상표명 Maisine으로 시판되는 제품이 바람직하다. 상기 제품은 리놀레산 및 올레산의 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드를 주성분으로 하며, 소량의 팔미트산 및 스테아르산의 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드를 포함한다(옥수수 오일은 그 자체가 약 56중량%의 리놀레산, 30중량%의 올레산, 약 10중량%의 팔미트산 및 약 3중량%의 스테아르산 성분을 포함한다).

Maisine[Etablissements Gattefosse', 36, Chemin de Genas, P.O. Box 603, 69804 Saint-Priest, Cedex(프랑스)에서 시판함]에 대한 물리적 특성은 다음과 같다 : 조성의 근사치-

유리된 글리세롤-최대 10%(통상적으로 3.9-4.9% 또는, 글리세롤이 거의 없는 배치, 약 0.2%)

모노글리세라이드-약 35%(통상적으로 30-40% 또는 글리세롤이 거의 없는 배치, 예를 들면 32-36%, 예를 들면 약 36%)

디글리세라이드-약 50%(또는, 글리세롤이 거의 없는 배치, 약 46-48%)

트리글리세라이드-약 10%(또는, 글리세롤이 거의 없는 배치, 약 12-15%)

유리된 올레산 함량-약 1%.

Maisine에 대한 또 다른 물리적 특성은 다음과 같다 : 산가=최대 약 2, 요오드가=약 85-105, 비누화 지수=약 150-175(문헌[Fiedler Lexikon der Hilfsstoffe, 개정 3판 및 증쇄판(1989) Vol.2, p.768]). Maisine에 대한 지방산 함량은 통상적으로 다음과 같다 : 팔미트산-약 11%; 스테아르산-약 2.5%; 올레산-약 29%; 리놀레산-약 56%; 기타-약 1.5%.

성분(2), 예를 들면 글리세롤 트랜스-에스테르화 옥수수 오일은 투명한 것이 바람직하는데, 예를 들면 샘플을 냉각기에 2 내지 8℃의 온도하에 24 시간동안 방치한 후에, 샘플을 냉각기로부터 빼내어 1시간 동안 실온에 방치해 둔 후에도 샘플이 투명한 것이 바람직하다.

성분(2)의 포화 지방산 함량이 낮은 것이 바람직하다. 이러한 조건을 충족시키는 성분(2)는 시판 제품으로부터 제조할 수 있는데, 예를 들면 당 분야에 공지된 분리 기법과 같은 방법, 예를 들면 원심분리와 같은 분리 기법과 동결 처리를 겸용하는 방법에 의해 포화 지방산 성분을 제거하고/불포화 지방산 성분을 중량시켜 제조할 수 있다. 통상적으로 포화 지방산의 총 함량은 성분(2)의 총 중량에 대해 15중량%, 예를 들면 10중량%, 또는 5중량%이다. 성분(2)의 모노글리세라이드 분류물종의 포화 지방산 함량의 감소는 상기 분리 기법을 수행한 후에 인지할 수 있다.

따라서 성분(2)는 출발 물질에 비해 보다 적은 양의 포화 지방산(예를 들면 팔미트산 및 스테아르산)을 함유하고 상대적으로 많은 양의 불포화 지방산(예를 들면 올레산 및 리놀레산)을 함유하는 것이 바람직하다.

본 발명의 바람직한 실시태양에 있어서, 성분(2)는 하기와 같은 구성 요소를 성분(2)의 총 중량에 대해 제시된 함량으로 함유하는 것이 바람직하다.

32-36% 모노글리세라이드,

45-55% 디글리세라이드 및

12-20% 트리글리세라이드.

또 다른 바람직한 특징은 다음과 같다 :

크로마토그래피를 통해 메틸 에스테르의 형태로 측정된 지방산 함량-

메틸 리놀레에이트 53-63%

메틸 올레에이트 24-34%

메틸 리놀렌에이트 0-3%

메틸 아라크에이드 0-3%

메틸 팔미테이트 6-12%

메틸 스테아레이트 1-3%

상대 밀도 0.94-0.96

히드록시가 140-210

요오드가 110-120

퍼옥사이드가 4.0

유리된 글리세롤 1.0

산가 최대값 약 2

비누화 지수 약 150-185

전술한 특징에 부합되는 성분(2)를 본 명세서에서는 정제된 글리세롤-트랜스에스테르화 옥수수 오일로 언급했다. 바람직한 실시태양에 있어서, 제조 직후의 성분(2)는 투명한 외관을 나타내며, 20일 이상 20℃-25℃의 온도하에 보관하여도 투명한 외관을 유지한다.

상기 정제된 글리세롤-트랜스에스테르화 옥수수 오일은 본 발명의 조성물을 제조하는데 유용하다. 또한 상기 오일은 기타 활성 약제를 용해시키는데 사용할 수 있으며, 장시간동안 안정성, 예를 들면 투명성을 유지한다는 장점이 있다. 상기 오일은 본 발명의 또 다른 면을 구성한다. 따라서 본 발명은 리놀레산 및 올레산의 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드를 주성분으로 하는 옥수수 오일과 글리세롤의 트랜스-에스테르화 생성물을 제공하며, 상기 생성물은 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드의 불포화 지방산 성분을 증량시키고자, 리놀레산 및 올레산의 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드 성분이 전체 조성물의 총 85% 또는 그 이상으로 존재하도록 처리된다.

본 발명의 조성물에서 성분(3)은 10 이상의 HLB를 갖는 것이 바람직하다.

본 발명의 조성물에 적합한 성분(3)의 예를 들면 다음과 같다 :

(3.1) 천연의, 또는 수소첨가된 피마자유와 에틸렌 옥사이드의 반응 생성물. 상기 생성물은 공지된 방식으로, 예를 들면 천연 또는 수소첨가된 피마자유와 에틸렌 옥사이드를 약 1 : 35 내지 약 1 : 60의 몰비로 반응시키고, 예를 들면 독일연방공화국 특허 제1,182,388호 및 1,518,819호에 개시된 방법에 의거하여 생성물로 부터 폴리에틸렌글리콜 성분을 임의로 제거하여 수득할 수 있다. 구체적으로 상표명 Cremophor로 시판되는 다양한 텐시드(tenside)류가 바람직하다. 특히 비누화 지수 약 50-60, 산가 1, 요오드가 1, 수분 함량(Fischer)2%, n_D^{60} 약 1.453-1.457 및 HLB 약 14-16인 Cremophor RH40 제품 ; 비누화 지수 약 40-50, 산가1, 요오드가1, 수분 함량(Fischer) 4.5-5.5%, n_D^{25} 약 1.453-1.457 및

HLB 약 15-17인 Cremophor RH60 제품 ; 및 분자량(중기 삼투압 측정에 의한 것) 약 1630, 비누화 지수 약 65-70, 산가 약 2, 요오드가 약 28-32 및

n_D^{25} 약 1.471인 Cremophor EL 제품이 바람직하다(Fiedler, Lexikon der Hilfstoffe, 개정 3판 및 증설판(1989), Vol.1, p.326 참조). 또한 상기 범주에 유용한 상표명 Nikkol(예: Nikkol HCO-40 및 HCO-60), Emulgin (예: Emulgin RO40), Mapeg (예: Mapeg CO-40h) 및 Incrocass(예: Incrocass 40)(Fiedler의 문헌 참조)로 시판되는 제품도 적합하다. 상기 Nikkol HCO-60 제품은 수소첨가된 피마자유와 에틸렌 옥사이드와의 반응 생성물이며, 다음과 같은 특징을 나타낸다 : 산가 약 0.3 ; 비누화 지수 약 47.4 ; 히드록시가 약 42.5 ; pH(5%) 약 4.6 ; 색도 APHA=약 40 ; m.p.=약 36.0℃ ; 빙점=약 32.4℃ ; H

zO 함량(% , KF)=0.03.

(3.2) 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르, 예를 들면, 상표명 Tween(Fiedler, 상기 문헌, p.1300-1304 참조)로 시판되는 공지된 유형의 제품인 모노라우릴, 트리라우릴, 팔미틸, 스테아릴 및 올레일 에스테르 구체적으로 Tween-

20[폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄모노라우레이트],

21[폴리옥시에틸렌(4) 소르비탄모노라우레이트],

40[폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄모노팔미테이트],

60[폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄모노스테아레이트],

65[폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄트리스테아레이트],

80[폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄모노올레레이트],

81[폴리옥시에틸렌(5) 소르비탄모노올레레이트],

85[폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄트리올레레이트]를 들 수 있다.

상기 부류의 제품중, Tween40 및 Tween80을 본 발명의 조성물에 사용하는 것이 특히 바람직하다.

(3.3) 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 예를 들면 상표명 Myrj(Fiedler, 상기 문헌, 2, p.834-835참조)로 시판되는 공지된 유형의 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스테르 ; 상기 부류의 제품중, D^{25} =약 1.1, m.p.=약 40-44℃, HLB가=약 16.9, 산가=약 0-1 및 비누화 지수=약 25-35인 Myrj 52제품을 본 발명의 조성물에 사용하는 것이 특히 바람직하다.

(3.4) 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 블록 공중합체, 예를 들면 상표명 Pluronic, Emkalyx 및 Poloxamer(Fiedler, 상기 문헌, 2, p.959참조)로 시판되는 공지된 유형의 제품. 상기 부류의 제품중에서, m.p.=약 52℃이고 분자량이 약 6800-8957인 Pluronic F68제품을 본 발명의 조성물에 사용하는 것이 특히 바람직하다. 상기 부류의 제품중, 본 발명의 조성물에 유용한 또 다른 바람직한 제품은 Poloxamer 188이다.

(3.5) 디옥틸설포숙시네이트 또는 디-[2-에틸헥실]-숙시네이트(Fiedler, 상기 문헌, 1, 107-108 참조)

(3.6) 인지질, 구체적으로 레시틴(Fiedler, 상기 문헌, 2, p.943-944참조)

본 발명의 조성물에 특히 적합한 레시틴에는 콩의 레시틴이 포함된다.

(3.7) 프로필렌 글리콜 모노-지방산 에스테르, 프로필렌글리콜 디-지방산 에스테르, 예를 들면 프로필렌글리콜 디카프릴레이트(상표명 Migly 840으로 시판되는 제품으로 공지되어 있기도 함), 프로필렌글리콜 디라우레이트, 프로필렌글리콜 히드록시스테아레이트, 프로필렌글리콜 이소스테아레이트, 프로필렌글리콜 라우레이트, 프로필렌글리콜 리시놀레이트, 프로필렌글리콜 스테아레이트 등(Fiedler, 상기 문헌, 2, p.808-809참조)

(3.8) 소듐 라우릴 설페이트.

상기 (3.1)에 기재된 성분을 본 발명의 조성물에 사용하는 것이 가장 바람직하다.

성분(1), (2) 및 (3)은 본 발명의 조성물이 마이크로에멀전 예비농축액이 될 수 있는 상대적인 비율로 조성물중에 존재하는 것이 바람직하다. 즉, 조성물은 영국 특허 공보 제2 222 770A호 페이지 11 내지 12에 기재된 마이크로에멀전 예비농축액 시스템의 특징을 가져야 하며, 상기 특허 공보의 기술 내용은 전술한 시스템을 정의하고자 본문중에 참고 인용하였다. 따라서 본 발명의 조성물은 마이크로에멀전 예비농축액, 구체적으로 O/W(수중유) 마이크로에멀전 형태인 것이 바람직하다. 또한 본 발명은 성분(1), (2) 및 (3)과 함께 (4)를 포함하며 마이크로에멀전의 형태인 조성물도 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

영국 특허 공보 제2 222 770A호에 기재된 바와 같이, 마이크로에멀전 예비농축액 시스템의 친수성 상, 즉, 본 발명의 조성물중의 성분(1)은 친수성 상 구성 성분으로서 하나 이상의 부가의 성분, 예를 들면 저급(예: C_{1-5})알칸올, 구체적으로 에탄올을 함유할 수도 있다. 이러한 구성 성분은 통상적으로 성분(1)을 부분적으로 대체하여 존재한다. 본 발명의 조성물에 에탄올을 반드시 사용해야 하는 것은 아니지만, 예를 들어 보관을 용이하게 하기 위해 조성물을 연질 젤라틴 캡슐 제형으로 제조하고자 하는 경우, 에탄올을 사용하면 캡슐화 처리 단계 이후에 사이클로스포린이 침전되는 위험을 상당히 저하시키는 장점이 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서 친수성 상의 부가 성분으로서 저급 알칸올을 사용하여, 보존 기간 안정성을 연장시킬 수 있다.

친수성 상 성분, 즉, 성분(1)인 1,2-프로필렌 글리콜, 또는 성분(1)+이의의 친수성 상 보조 성분(들)(예: 에탄올)은 본 발명의 조성물에, [친수성 상 성분(들)+성분(2)+성분(3)]의 총 중량에 대해 1.0 또는 2.5 내지 50%, 바람직하게는 5 내지 40%, 더욱 바람직하게는 10 내지 35%, 예를 들면 15% 이상, 예를 들면 약 20 내지 약 30%로 존재하는 것이 적합하다.

친수성 상 보조 성분을 사용한 경우, 보조 성분, 예를 들면 에탄올은 조성물의 총 중량에 대해 약 20% 이하, 바람직하게는 약 10 또는 15% 이하, 예를 들면 약 5 내지 10 또는 15%의 양으로 존재하는 것이 적합하다. 따라서 상기 보조 성분은 친수성 상 성분(예: 성분 1,2-프로필렌 글리콜 +에탄올)의 총 중량에 대해 약 25 내지 75%, 더욱 바람직하게는 50% 이하(예: 25 내지 50%), 예를 들면 약 30, 40 또는 50%의 양으로 존재하는 것이 적합하다.

성분(2)는 본 발명의 조성물에, [친수성 상 성분(들)+성분(2)+성분(3)]의 총 중량에 대해 5 내지 65%, 바람직하게는 15 내지 45%, 더욱 바람직하게는 20 내지 40%, 예를 들면 약 25 내지 약 35%의 양으로 존재하는 것이 적합하다.

성분(3)은 본 발명의 조성물에, [친수성 상 성분(들)+성분(2)+성분(3)]의 총중량에 대해 25 내지 75%, 바람직하게는 30 내지 60%, 예를 들면 약 55 또는 60%의 양으로 존재하는 것이 적합하다.

본 발명의 조성물은 조성물의 총 중량에 대해 약 1 또는 2 내지 30중량%, 바람직하게는 5 내지 20 또는 25중량%, 더욱 바람직하게는 7.5 내지 15중량%, 예를 들면 약 10%중량%의 사이클로스포린을 포함하는 것이 적합하다.

첨부된 제1도는 10중량%의 사이클로스포린(예: 시클로스포린)을 함유하는, 본 발명에 의한 조성물에 있어서, 친수성 상 성분, 즉, 1,2-프로필렌 글리콜, 성분 (2)(예: 정제된 글리세롤-트랜스에스테르화 옥수수오일) 및 성분(3)(예: Cremophor RH40)의 상대적인 농도를 3-방향 그래프로 나타낸 것이다. 담체 성분의 상대 농도는 0% 부터 100%까지 화살표로 표시된 방향으로 갈수록 증가한다.

본 발명에 의한 조성물에 있어서, 친수성 상 성분(들), 성분(2) 및 성분(3)의 상대적인 비율은 빗금친 영역 X내에 있는 것이 적합하다. 이렇게 형성된 조성물은 고도의 안정성, 물의 첨가 가능성 및 평균 입자 크기가 1,500 Å 이고 24시간 이상의 기간에 걸쳐 안정한 마이크로에멀전을 제공할 수 있는 가능성을 지닌 마이크로에멀전 예비농축액이다. 이와는 대조적으로 영역(A), (B) 및 (C)내의 조성물은 각각 (A) 탈색, (B)상 분리 및 (C) 혼탁되기 쉬운 수성 시스템을 제공한다. 따라서 제1도의 라인 X로 정의된 상대적인 비율의 수성 상 성분(들), 성분(2) 및 성분(3)을 포함하는, 본 발명에 의한 조성물이 특히 바람직하다.

전술한 바와 같이, 1,2-프로필렌 글리콜 성분이 일부 에탄올로 대체되어 있는 경우에, 제1도의 영역 X는 그래프내에서 다소 상향 이동한다. 즉, 성분(3)의 농도가 보다 높은 쪽으로 이동한다. 그러나 이러한 이동 양상은 소수의 %만이 상향 대체율을 나타내며, 얻어진 그래프를 거의 변화시키지 않는다.

본 발명의 조성물은 우수한 안정성을 나타내는데, 예를 들면 표준 안정성 테스트를 통해 알 수 있는 바와 같이 3년 및 그 이상의 기간에 이르는 장시간의 안정성을 가진다.

또한 본 발명에 의한 조성물은 부가의 첨가제 또는 구성 성분, 예를 들면[항산화제: 아스코르빌 팔미테이트, 부틸 히드록시 아니솔(BHA), 부틸 히드록시 톨루엔(BHT) 및 토코페롤: α -토코페롤(비타민E) 및/또는 방부제를, 예를 들면 조성물의 총 중량에 대해 약 0.05 내지 약 1중량%로, 또는 감미제나 향료를, 예를 들면 조성물의 총 중량에 대해 약 2.5 또는 5중량% 이하의 양으로 포함할 수 있다.

본 발명에 의한 조성물은 경구 투여했을 때 특정한 특성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어 표준 생체이용률 테스트(예: 특이적인 단일 클론 키트를 사용하여 건강한 환자와 사이클로스포린 농도를 측정 하는 것), 예컨대 후술하는 본 명세서의 실시예에 기재된 바와 같은 테스트로부터 알 수 있는 바와 같이, 우수한 항상성 및 고도의 생체이용률을 모두 나타낸다. 구체적으로 본 발명에 의한 조성물은 사이클로스포린(예: 시클로스포린)이 현저한 식품 상호작용을 나타내지 않는다는 점에서 개선된 경구 투여 제형을 제공한다. 이러한 식품 상호 작용은, 시판되는 시클로스포린의 경구 투여 제형과 특히 고지방 식품의 경우에 관찰 되었다. 더욱이 피검체간 및 피검체내의 약력학적 변수의 가변성을, 본 발명의 조성물에 의해 시판되는 시클로스포린의 경구 투여 제형의 그것보다 상당히 저하시킬 수 있다. 특히, 식품을 섭취한 경우와 섭취하지 않은 경우간의 약력학적 변수의 차이, 또는 주간의 흡수도와 야간의 흡수도간의 차이도, 본 발명에 의한 조성물을 투여함으로써 배제할 수 있다. 따라서 본 발명의 신규의 조성물에 의해, 약력학적 변수, 예를 들면 흡수도 및 혈액 농도는 예측한 것 이상으로 개선될 수 있으며, 본 발명의 신규의 생약 제제는 시클로스포린의 불규칙적 흡수에 의한 투여상의 문제점을 배제할 수 있다. 또한 본 발명에 의한 조성물은 흡수 장애를 가진 환자, 예를 들면 간 이식 환자 또는 소아과 환자에 있어서 향상된 생체이용률을 나타낼 수 있다. 특히 본 발명의 조성물은 텐시드 물질, 예를 들면 위장관에 존재하는 담즙 염류에 대해서도 적합성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 즉, 본 발명의 조성물은 이와 같은 천연 텐시드를 포함하는 수성 시스템중에 완전히 분산될 수 있으므로, 안정하고 시클로스포린의 침전 또는 기타 미세한 입자 구조에 대한 교란을 나타내지 않는 마이크로에멀전 시스템을 동일계상에 제공할 수 있다. 경구 투여시 이러한 기능은, 임의의 소정의 시간에 또는 임의의 개인에 있어서의 담즙 염류의 상대적인 존재 또는 부재와 무관하게 및/또는 그것에 의해 손상되지 않고 그대로 보유된다.

본 발명의 조성물은 내약성이 우수한데, 예컨대 임상 테스트에 의해 4주 이상인 것으로 나타나 있다.

본 발명에 의한 조성물은 단위 투여 제형으로 조제하는 것이 바람직하다. 예를 들면 경구 투여가능한 캡슐 셀(예:연질 또는 경질 젤라틴 캡슐 셀) 속에 충전시키는 것이 바람직하지만, 필요에 따라 내복액 제형으로 조제할 수도 있다. 조성물이 단위 투여 제형인 경우, 각각의 단위 투여 제형은 적합하게는 10 내지 200mg의 사이클로스포린, 더욱 적합하게는 10 내지 150mg(예:15,20,25,50 또는 100mg)의 사이클로스포린을 함유한다. 이러한 단위 투여 제형은 예를 들면 구체적인 치료 의도, 치료 단계 등에 좌우되어 매일 1회, 2회 또는 3회 내지 5회 이하로 투여하는 것이 적합하다.

또한 경구 투여에 적합한 본 발명의 조성물은 성분(4)로서, 물 또는 기타 수성 시스템을 포함하여, 마시기에 적합한 마이크로에멀전 시스템을 제공할 수 있다.

전술한 바 이외에, 본 발명은 또는 상기 정의한 약학 조성물의 제조 방법을 제공한다. 상기 제조 방법은 상기 성분(1), 성분(2) 및 성분(3)을 친밀하게 혼합하는 단계, 필요에 따라 수득한 조성물을 단위 투여 제형으로 조제하는 단계, 예를 들면 조성물을 젤라틴(예:연질 또는 경질 젤라틴) 캡슐속에 충전시키는 단계를 포함한다.

보다 구체적으로, 본 발명은 상기 정의한 약학 조성물을 마이크로에멀전 예비농축액 또는 마이크로에멀전의 형태로 제조하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 성분(1), 성분(2) 및 성분(3)을 임의로 또 다른 성분이나 첨가제, 구체적으로 친수성 상 보조 성분, 예를 들면 에탄올과 함께 마이크로에멀전 예비농축액을 수득할 수 있는 성분(1), (2) 및 (3)의 상대적인 비율하에 친밀하게 혼합하는 단계 및 필요에 따라 수득한 조성물을 단위 투여 제형으로 조제하거나, 또는 수득한 조성물을 마이크로에멀전을 수득하기에 충분한 양의 물 또는 수성 용매 매체와 함께 혼합하는 단계를 포함한다.

하기의 실시예는 본 발명에 의한, 단위 투여 제형의 조성물, 예를 들면 1 내지 5단위 용량/일로 투여하여 이식 거부 반응을 예방하거나 자가면역 장애를 치료하는데 적합한 조성물을 개재한 것이다. 하기의 실시예는 시클로스포린에 대해 구체적으로 기재한 것이다. 그러나 기타의 사이클로스포린, 구체적으로 [O-(2-히드록시에틸)-(D)-Ser]⁸-시클로스포린(이하에서는 화합물 Z로 언급함)을 사용하여 등가의 조성물을 수득할 수도 있다.

[실시예 1]

정제된 글리세롤-트랜스에스테르화 옥수수 오일의 제조

글리세롤이 거의 없는 글리세롤-트랜스에스테르화 옥수수 오일을(필요에 따라 가열하여 투명한 혼합물을 생성시킨 후에) +20℃의 온도가 될 때까지 서서히 냉각하고, 상기 온도에 밤새 방치해 두었다. 1단계 원심분리에 있어서, 12,000G의 가속도 및 103kg/h의 유속하에 연속적인 원심 분리 작용으로, 액체 상(62kg/h) 및 침전-함유 상(41kg/h)를 수득했다. 상기 액체 상을 +8℃까지 서서히 냉각하고 상기 온도하에 밤새 방치해 두었다. 제2단계 원심 분리에 있어서 12,000G의 가속도 및 112kg/h의 유속하에 액체 상(76.2kg/h) 및 침전-함유 상(35.8kg/h)을 수득했다. 상기 액체 상이 정제된 글리세롤-트랜스에스테르화 옥수수 오일이다. 또한 제3단계의 원심 분리를, 예를 들면 +20℃, +10℃ 및 +5℃의 온도하에 수행하여 개질된 생성물을 수득할 수도 있다.

상기 방법은 출발물질에 비해, 정제된 글리세롤 트랜스에스테르화 옥수수 오일중의 모노-글리세라이드 성분의 백분율(%)이 다소 감소되었음을 특징으로 한다(예: 35.6%38.3%).

침전과 투명한 용액간의 통상적인 분석학적 비교는 다음과 같다.

[표 1]

화합물	침전(%)	투명한 용액(%)
1. 모노글리세라이드	19.1	3.4
2. 모노리놀레에이트+모노올레에이트	23.4	27.0
3. 모노스테아레이트	5.7	<2
4. 디리놀레에이트+디올레에이트	35.4	44.7
5. 기타 디글리세라이드류	7.7	10.4
6. 트리글리세라이드류	8.7	12.5

상기 제제로부터 수득한 정제된 생성물 중의 통상적인 성분 함량은 하기 표에 기재하였다 :

[표 2]

성분의 조성(%w/w)

성분	정제된 글리세롤-트랜스 에스테르화 옥수수 오일
글리세라이드 : 모노	33.3
디	52.1
트리	14.6
지방산 : 팔미트산(C16)	7.8
스테아르산(C18)	1.7
올레산(C18 : 1)	31.6
리놀레산(C18 : 2)	57.7
글리세롤 합량	<1%

[실시예 2]

경구 투여 단위 제형의 제조

성분	합량(mg/캡슐)
사이클로스포린(예 : 시클로스포린	100
(1) 1,2-프로필렌 글리콜	200
(2) 정제된 오일	320
(3) Cremophor RH40	380
합계	1,000

사이클로스포린을 실온하에 교반하면서 상기(1)에 용해시키고 상기(2)와 (3)을 수득한 용액에 재차 교반시키면서 첨가했다. 수득한 혼합물을 사이즈 1 경질 젤라틴 캡슐속에 충전시키고, 예를 들면 Quali-Seal 기법을 사용하여 밀봉시켰다.

50mg 및 100mg의 시클로스포린을 포함하는 조성물을 하기에 지정된 성분을 지정된 용량으로 사용하여 유사한 방식으로 제조했다.

본 실시예에서, 정제된 오일은 실시예 1에 기재한 정제된 글리세롤-트랜스에스테르화 옥수수 오일, 또는 Maisine, 예를 들면 글리세롤이 거의 없는 Maisine이다.

[표 3]

100mg의 사이클로스포린(예 : 시클로스포린)을 포함하는 조성물

조성물	2	3	4	5	6
성분	합량(mg/캡슐)				
1) 1,2-프로필렌 글리콜	200	270	180	180	90
2) 정제된 오일	350	180	180	360	360
3) Cremophor RH40	350	450	540	360	450
조성물	7	8	9	10	
성분	합량(mg/캡슐)				
1) 1,2-프로필렌 글리콜	150	100	200	200	
1a) 에탄올	100	100	100	100	
2) 정제된 오일	345	320	320	290	
3) Cremophor RH40	405	380	380	360	

[표 4]

50mg의 시클로스포린을 포함하는 조성물

조성물	A	B	C	D	E	F
성분	합량(mg/정슬)					
1) 1,2-프로필렌 글리콜	100	135	45	90	100	50
1a) 에탄올						50
2) 정제된 오일	160	90	180	180	67	160
3) Cremophor RH40	190	225	225	180	167	190

전술한 바와 같이 시클로스포린 대신에 화합물 Z를 함유하는 등가의 조성물을 제조할 수도 있다. 따라서 조성물 D는 시클로스포린 대신에 50mg의 화합물 Z를 함유하는 형태로 제조할 수 있다.

[실시예 3]

개에 있어서의 생체이용률

본 발명에 의한 조성물의 생약학적 특성을 시판되는 시클로스포린의 연질-젤라틴 캡슐과 비교했다. 12마리의 수컷은 작은 사냥개에게 제제를 경구 투여한 후에, 크로스-오버 방식으로 비교했다. 시클로스포린의 약력학적 프로필을 전체 혈액중에서 24시간에 걸쳐 측정했다. 혈액 농도 V_s , 시간 곡선의 곡선 하부의 면적(AUC), C 및 T를 측정했다.

제형 : 100mg 용량의 시클로스포린/개(dog)

조성물 X (시판 제형, 연질 젤라틴 캡슐)

시클로스포린	100mg
라브라필(Labrafil)	300mg
에탄올	100mg
옥수수 오일	416mg
합계	926mg/단위 복용량

본 발명에 의한 조성물 I (연질 젤라틴 캡슐) :

시클로스포린	100mg
1) 1,2-프로필렌 글리콜	75mg
1a) 에탄올	150mg
2) 정제된 글리세롤-트랜스에스테르화 옥수수 오일	345mg
3) Cremophor RH40	405mg
합계	1075mg/단위 복용량

약물 투여

체중 약 12kg인 10마리의 수컷 사냥개를 테스트 했다. 약물 투여 24시간 전에 단식시키되, 테스트를 시작할 때까지 테스트 동물이 자유로이 물에 접근하도록 했다. 가바즈를 사용하여 투여 제형을 동물에게 아침 일찍(약 오전 8시경) 투여한 후에 20ml의 NaCl 0.9% 용액을 투여했다. 투여 후 3시간이 경과하면, 테스트 동물을 물과 음식에 자유로이 접근할 수 있도록 하였다. 동일한 동물에게 2회 투여하는 경우, 그 사이에 1주의 세척 기간이 소요되었다.

혈액 샘플링

약물을 경구 투여하고 15분, 30분, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 및 24시간 경과후에, 2ml의 혈액 샘플(또는 블랭크 샘플에 대해서는 5ml)을 살균 바늘(직경 약 1.2mm)을 사용하여 두약(알발)의 용액으로부터 채취하여 EDTA를 함유한 5ml 플라스틱 튜브에 수집했다. 수집한 혈액 샘플을 약물 분석을 할 때까지 약 -18℃에 보관했다. 시클로스포린-특이적 방사선면역 측정법(RIA)에 의해 혈액 샘플을 분석했다. 개 체내의 시클로스포린에 대한 메디안 혈액 농도치를 첨부된 제2도에 도시했다. 혈액 약물 농도 Vs. 시간 곡선의 곡선 하부 면적(AUC)를 부등사변형 법칙을 사용하여 계산했다. 분산의 (CV)를 분석하였으며, TuKey 테스트에 의해 평균 AUC, C 및 T를 통계적으로 비교했다. 얻어진 결과를 하기 표에 제시했다 :

[표 5]

조성물	AUC _{0-24h}		C _{max}		T _{max}	
	평균 [ng.h/ml]	CV [%]	평균 [ng/ml]	CV [%]	평균 [h]	CV [%]
X	6695	27	1053	25	1.3	20
I	10064	24	1539	18	1.6	29

조사하는 동안에 테스트 동물의 행태 및 체중을 조절하였다. 체중 감량은 전혀 감지되지 않았다.

결과 : 본 발명에 의한 조성물(조성물 I)은 시판되는 시클로스포린의 연질 젤라틴 캡슐보다 현저하게 높은 생체이용율을 갖는다(계수=1.5).

제2도는 조성물 X 및 조성물 I를 각각 100mg의 용량으로 단일 경구 투여한 후에, 특이적인 단일클론 RIA에 의해 측정된 평균 총 혈액 시클로스포린 농도를 나타낸 것이다. 혈액 농도(ng/ml)는 증축에 기록하였고 시간은 횡축에 기록하였다.

[실시예 4]

인체에 있어서의 생체이용율

시판되는 시클로스포린 연질 젤라틴 캡슐을 투여한 후와 본 발명에 의한 조성물을 투여한 후의, 시클로스포린의 생체이용율을 비교했다.

투여제형 : 100mg 시클로스포린/캡슐

조성물 X (시판되는 제형, 연질 젤라틴 캡슐)

시클로스포린	100mg
라브라필(Labrafil)	300mg
에탄올	100mg
옥수수 오일	426mg
합계	926mg/캡슐

조성물 8(상기 실시예 2에 의한 정제된 글리세롤-트랜스에스테르화 옥수수 오일을 함유하는) 연질 젤라틴 캡슐

방법 :

48명의 남성 피검자로부터 조사를 완결했다. 개개인의 환자에게 8회의 투여중 4회를 투여했다(조성물 8로 2회, 동일한 용량의 조성물 X로 2회).

환자들을 각각 동일한 구성에 의한 24명의 피검자로 이루어진 두개의 증속그룹으로 무작위 배분하였다. 그룹 I의 피검자에게 200mg 및 600g의 시클로스포린을 투여했고, 그룹 II의 피검자에게 400mg 및 800mg의 시클로스포린을 투여했다.

두개의 각 그룹에서 각각의 치료 사이에 2주의 세척 기간을 두고, 평균을 이룬 4-방향 크로스-오버 방식에 준하여 테스트를 수행했다.

전체의 혈액중에서 시클로스포린 측정용 혈액 샘플을 약물 섭취 1분전 및 약물을 섭취하고, 15분, 30분, 45분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간, 3시간, 3.5시간, 4시간, 4.5시간, 5시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 16시간, 20시간, 24시간, 28시간, 32시간, 36시간, 40시간 및 48시간 후에 채집하였다.

총 혈액중의 개별적인 시클로스포린의 농도를 각 혈액 샘플에 대해 특이적인 RIA-방법에 의해 측정했다.

정량의 한계는 12.5ng/ml이었다.

조성물 8을 투여한 후의 혈액 농도 및 대응하는 시클로스포린의 AUC값은 모든 투여 강도에서 조성물 X를 투여한 후의 그것보다 현저하게 높았다. 투여량 200mg, 400mg 및 600mg에 대한 최대 농도(C)는 조성물 8을 투여한 경우에 다소 일찍 나타났다(하기의 표 참조).

표 : 인체에 있어서의 시클로스포린의 생체이용율

상이한 용량의 조성물 X와 조성물 8을 단일 경구 투여한 후의 AUC, C 및 T에 대한 평균(±SD)값 :

[표 6]

제형	AUC _(0-4h) [ng.h/ml]	C _{max} [ng/ml]	T _{max} [h]
200mg 조성물 X	2028±608	558±228	2.1±0.7
200mg 조성물 8	3468±1000	1025±218	1.5±0.4
400mg 조성물 X	3326±1115	785±252	2.1±0.9
400mg 조성물 8	6944±1468	1557±286	1.4±0.4
600mg 조성물 X	4501±1217	917±236	2.3±1.0
600mg 조성물 8	9689±2282	1812±400	1.7±0.6
800mg 조성물 X	5209±1554	1045±264	2.4±1.0
800mg 조성물 8	12162±3059	2143±576	2.1±0.8

AUC값의 평균 비율에 근거한, 조성물 8 : 조성물 X의 상대적인 생체이용율은 투여한 용량에 따라 170% 내지 233%로 산정되었다(하기의 표 참조).

표 : 조성물 8 : 조성물 X의 상대적인 생체이용율

[표 7]

용량	AUC _(0-4h) 의 평균비율 조성물 8 : 조성물 X	환산계수 조성물 X : 조성물 8
200	1.70	0.59
400	2.09	0.48
600	2.15	0.47
800	2.33	0.43

결론 : 본 발명에 의한 조성물(조성물 8)은 인체에 있어서, 시판되는 제제(조성물 X) 보다 계수 1.7 이상만큼 현저하게 높은 생체이용율을 갖는다.

첨부된 제3도는 조성물 X(세모로 표시)와 조성물 8(까만 점으로 표시)의 평균 AUC값을 비교한 그래프이다. 실시예 4에서 얻은 시클로스포린의 AUC값(ng.h/ml)을 종축에, 용량을 횡축에 나타내었다.

조성물 8의 흡수도 (AUC값의 견지에서)는 용량에 무관한 것으로 나타나는 반면에, 조성물 X의 흡수도는 용량이 증가함에 따라 감소한다(제3도 참조).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

(1) 1,2-프로필렌 글리콜 ; (2) 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드의 혼합물 ; 및 (3) 계면활성제를 포함하는 담체 매체중에, 활성 성분으로서 사이클로스포린(cyclosporin)을 포함하며, 마이크로에멀전 예비농축액 형태인 경구 투여용 약학 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 성분(2)가 C₁₂ -C₂₀ 지방산의 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드를 포함하는 조성물.

청구항 3.

제2항에 있어서, 상기 성분(2)의 지방산 부분이 리놀렌산, 리놀레산 및 올레산을 포함하는 조성물.

청구항 4.

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 성분(2)가 식물성 오일의 트랜스-에스테르화 생성물을 포함하는 조성물.

청구항 5.

제4항에 있어서, 상기 식물성 오일이 옥수수 오일인 조성물.

청구항 6.

제4항에 있어서, 상기 식물성 오일이 글리세롤에 의해 트랜스에스테르화된 것인 조성물.

청구항 7.

제6항에 있어서, 유리된 글리세롤 함량이 1% 이하인 조성물.

청구항 8.

제6항에 있어서, 상기 성분(2)가 Maisine(상표명)을 포함하는 조성물.

청구항 9.

제6항에 있어서, 상기 성분(2)가 정제된 글리세롤-트랜스에스테르화 옥수수 오일을 포함하는 조성물.

청구항 10.

제9항에 있어서, 상기 성분(2)가 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드의 불포화 지방산 성분의 함량을 증량시키고자 리놀렌산 및 올레산의 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드 함량이 전체 조성물의 총 85% 또는 그 이상이 되도록 처리한, 리놀렌산 및 올레산의 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드를 주성분으로 하는 옥수수 오일과 글리세롤의 트랜스-에스테르화 생성물인 조성물.

청구항 11.

제1항에 있어서, 상기 성분(2)가 성분(2)의 총 중량을 기준으로 하여 약 30중량% 내지 약 40중량%의 모노글리세라이드, 약 45중량% 내지 약 55중량%의 디글리세라이드 및 약 5중량% 이상의 트리글리세라이드를 포함하는 조성물.

청구항 12.

제11항에 있어서, 상기 성분(2)가 성분(2)의 총 중량을 기준으로 하여 약 32중량% 내지 약 36중량%의 모노글리세라이드, 약 45중량% 내지 약 55중량%의 디글리세라이드 및 약 12중량% 내지 약 20중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 조성물.

청구항 13.

제1항에 있어서, 상기 성분(3)이 10 이상의 HLB값을 갖는 조성물.

청구항 14.

제1항에 있어서, 상기 성분(3)이 천연의 또는 수소첨가된 피마자유와 에틸렌 옥사이드의 반응생성물을 포함하는 조성물.

청구항 15.

제1항에 있어서, 상기 성분(3)이 Cremophor RH40(상표명)을 포함하는 조성물.

청구항 16.

제1항에 있어서, 상기 담체 매체가 친수성 상 보조-성분을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 17.

제16항에 있어서, 상기 친수성 상 보조-성분이 에탄올인 조성물.

청구항 18.

제1항에 있어서, 단위 투여 제형인 조성물.

청구항 19.

제18항에 있어서, 젤라틴 캡슐화 제형을 포함하는 조성물.

청구항 20.

제1항에 있어서, 물 또는 수성 상을 추가로 포함하며, 마이크로에멀전인 조성물.

청구항 21.

제1항에 있어서, 상기 [성분(1)+임의의 친수성 상 보조-성분]을 [친수성 상 성분(들)+성분(2)+성분(3)]의 총 중량에 대해 10 내지 35중량%로 포함하는 조성물.

청구항 22.

제21항에 있어서, 상기 친수성 상 보조-성분이 성분(1) 및 친수성 상 보조-성분의 총 중량에 대해 약 25 내지 75%의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 23.

제1항에 있어서, 상기 성분(2)가 [친수성 상 성분(들)+성분(2)+성분(3)]의 총 중량을 기준으로 하여 20 내지 40%의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 24.

제1항에 있어서, 상기 성분(3)이 [친수성 상 성분(들)+성분(2)+성분(3)]의 총 중량을 기준으로 하여 30 내지 60%의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 25.

제1항에 있어서, 7.5 내지 15%의 사이클로스포린을 함유하는 조성물.

청구항 26.

제1항에 있어서, 사이클로스포린으로서 시클로스포린(Ciclosporin)을 함유하는 조성물.

청구항 27.

제1항에 있어서, 사이클로스포린으로서 [O-(2-히드록시에틸)-(D)Ser]⁸-시클로스포린을 함유하는 조성물.

청구항 28.

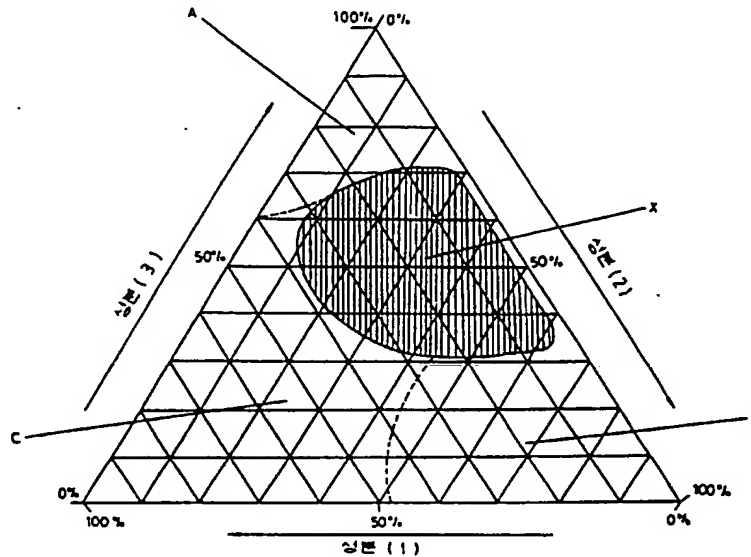
제1항에 있어서, 사이클로스포린으로서 [3'-데스히드록시-3'-케토-MeBmt]¹-[Val]²-시클로스포린을 함유하는 조성물.

청구항 29.

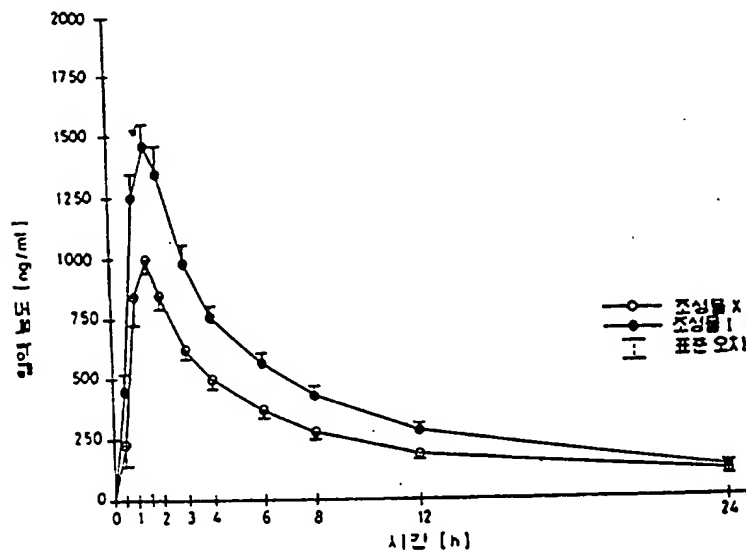
제1항에 있어서, 사이클로스포린으로서 사이클로스포린G(Cyclosporin G)을 함유하는 조성물.

도면

도면 1

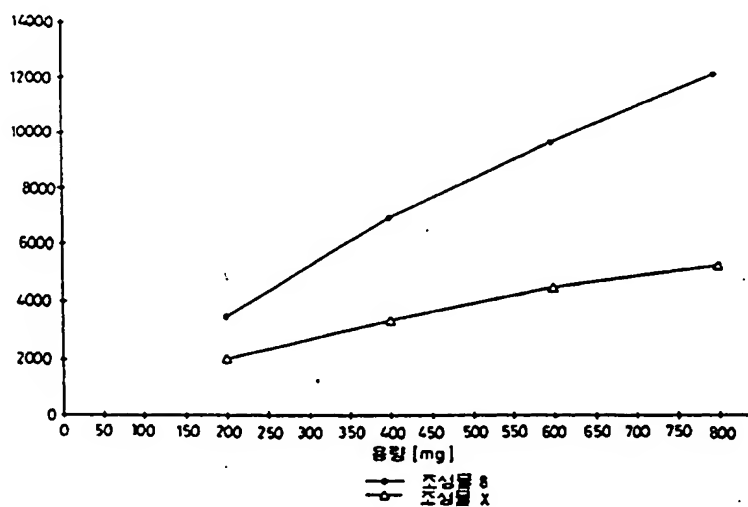


도면 2



도면 3

조성물 X와 조성물 B를 단일 경구 투여한 후의
시클로스포민의 평균 AUC(0-48h)값



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.